



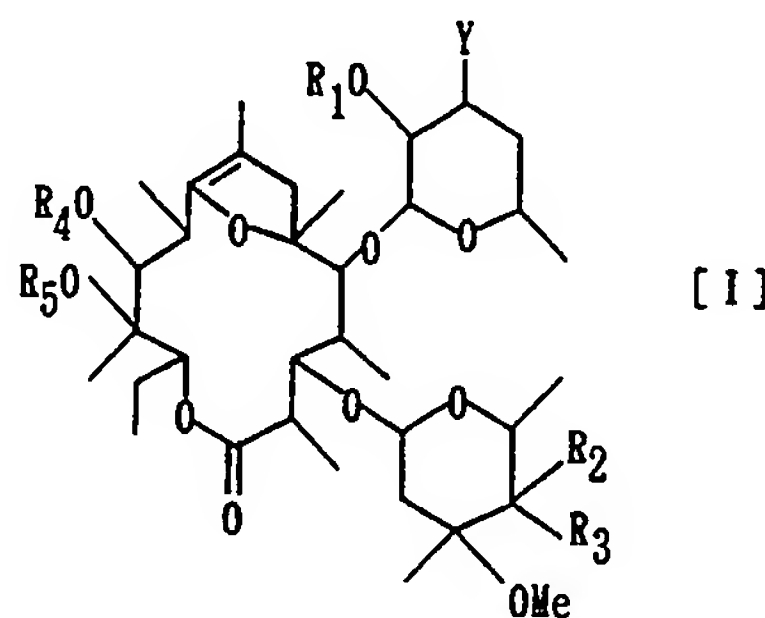
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07H 17/08 // A61K 31/78</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 94/10185  (43) 国際公開日 1994年5月11日 (11.05.94)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01594 (22) 国際出願日 1993年11月4日 (04. 11. 93)  (30) 優先権データ 特願平4/295196 1992年11月4日 (04. 11. 92) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) (JP/JP) 〒115 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 古賀 弘 (KOGA, Hiroshi) (JP/JP) 都築康一 (TSUZUKI, Kouichi) (JP/JP) 〒412 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP) (74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外 (YUASA, Kyozo et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AU, BB, BG, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : ERYTHROMYCIN DERIVATIVE

(54) 発明の名称 エリスロマイシン誘導体

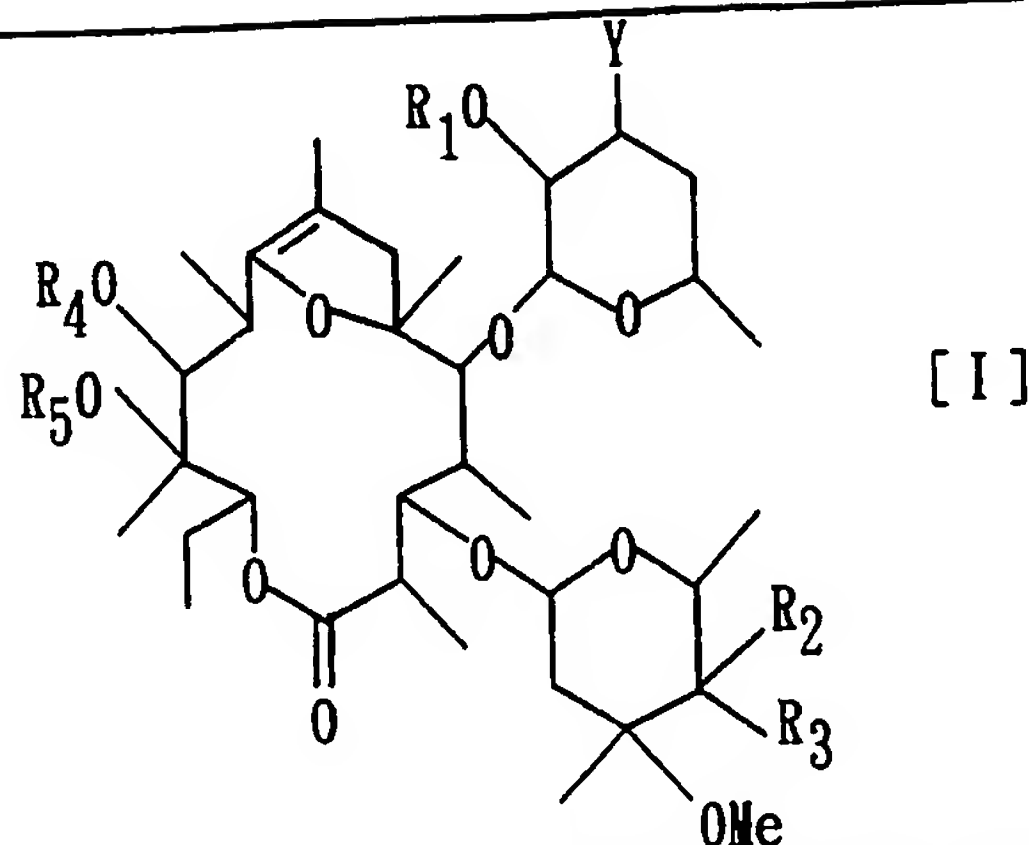


(57) Abstract

A compound represented by general formula (I) or a salt thereof, each being orally administrable because of being excellent in the effect of promoting gastrointestinal movement and extremely reduced in the extent of decomposition by the action of gastric juice as compared with the known erythromycin derivatives wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen or acyl; R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub>, which may be the same or different from each other, represent each hydrogen, hydroxy or acyloxy, or R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub>, which may be combined together to represent = O; R<sub>4</sub> represents hydrogen or lower alkyl; R<sub>5</sub> represents lower alkyl; Y represents -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> or -N<sup>+</sup>R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>R<sub>10</sub>X<sup>-</sup>; R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub>, which may be the same or different from each other, represent each hydrogen, acyl, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted lower alkenyl or optionally substituted lower alkynyl; R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> and R<sub>10</sub>, which may be the same or different from one another, represent each hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted lower alkenyl or optionally substituted lower alkynyl; and X represents an anion.

## (57) 要約

## 一般式



[式中、 $R_1$ は水素原子またはアシル基を、 $R_2$ および $R_3$ は同一または異なって水素原子、水酸基、アシルオキシ基または一緒になって $=O$ を、 $R_4$ は水素原子または低級アルキル基を、 $R_5$ は低級アルキル基を、 $Y$ は $-NR_6R_7$ または $-N^+R_8R_9R_{10}X^-$ をそれぞれ示す。ここで $R_6$ および $R_7$ は同一または異なって水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基または置換基を有していてもよい低級アルキニル基を、 $R_8$ 、 $R_9$ および $R_{10}$ は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基または置換基を有していてもよい低級アルキニル基を、 $X$ は陰イオンをそれぞれ示す]で表される化合物またはその塩。上記化合物またはその塩は、優れた消化管運動促進作用を示すとともに、従来公知のエリスロマイシン誘導体と比べて、胃酸で分解される度合が著しく低いため経口投与が可能である。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	CS	チェコスロヴァキア	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	DK	デンマーク	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	ES	スペイン	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FI	フィンランド	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	FR	フランス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GA	ガボン	MG	マダガスカル	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GB	イギリス	ML	マリ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MN	モンゴル	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	NE	ニジェール	US	米国
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド		

## 明 細 書

## エリスロマイシン誘導体

## [技術分野]

5 本発明は、哺乳動物の消化管の収縮運動促進作用を示し、消化管収縮運動促進剤として有用なエリスロマイシン誘導体またはその塩に関する。

## [背景技術]

10 消化管運動促進剤は作用面からみて直接的アセチルコリン作動薬（ナパジシル酸アクラトニウム）、間接的アセチルコリン作動薬（シサプリド）、ドーパミン遮断薬（ドンペリドン）およびオピエート作動薬（マレイン酸トリメプチン）の4種類に大別され、消化管運動の機能異常、特に運動低下による消化管不定愁訴などの消化器症状に対する治療薬として広く用いられている。しかし、これらの薬剤にはドーパミン遮断作用による  
15 錘体外路症状や乳汁分泌亢進等の副作用が伴う。また、これらの薬剤によって促進された消化管運動の様式は、自然に発生する生理的な上部消化管から下部消化管に伝播する運動とは異なるため、下痢、嘔吐などの副作用が多く伴うことが知られている。

20 一方、消化管の収縮運動を刺激する消化管ホルモンとしてモチリンが知られているが、天然から抽出および化学合成によるモチリンの供給は満足すべきものでなく、大量供給は困難であった。また、モチリンは22個のアミノ酸からなるペプチドであるため経口剤としての開発は困難であった。

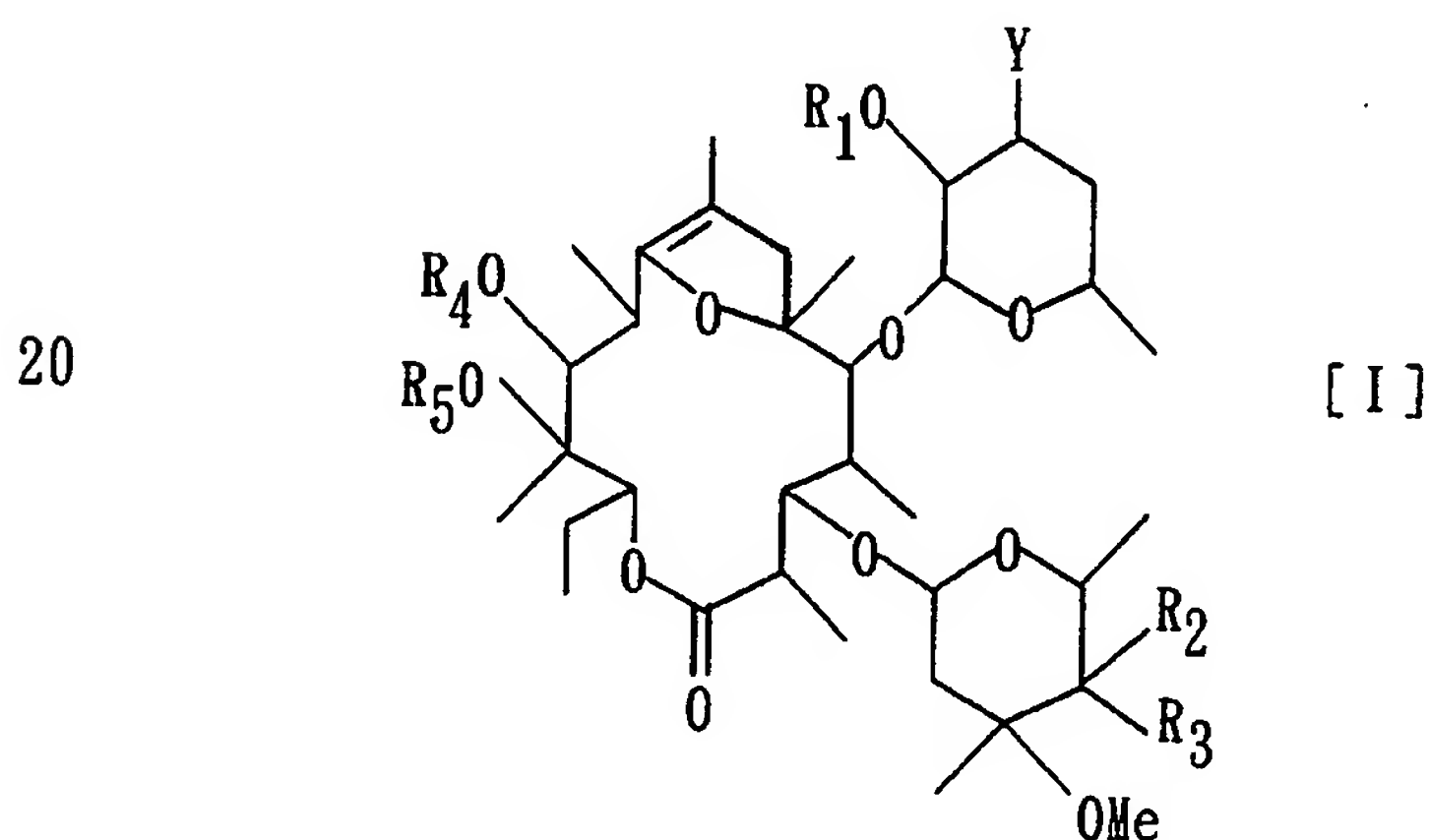
25 近年、エリスロマイシンおよびその誘導体が強い消化管収縮

運動促進活性を有することが見いだされ、その誘導体の一つである EM-523 が消化管運動促進剤として開発中である（特開昭 60-218321 号、特開昭 61-87625 号、特開昭 63-99016 号、特開昭 63-99092 号および The  
5 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics vol. 251, No. 2, pp. 707-712, 1989）。

しかしながら EM-523 は酸に不安定であり、経口投与で用いたときに胃酸で分解され作用が減弱することが予想される。  
10 そこで、本発明者らは、酸抵抗性で経口投与可能なエリスロマイシン誘導体を見いだすため鋭意研究を重ねた結果、文献未記載の下記の新規なエリスロマイシン誘導体がこのような性質および作用を有することを発見し、この知見に基づいて本発明を完成した。

15 [発明の開示]

本発明の化合物は下記的一般式（I）で表される。



[式中、 $R_1$ は水素原子またはアシル基を、 $R_2$ および $R_3$ は同一または異なって水素原子、水酸基、アシルオキシ基または一緒になって $=O$ を、 $R_4$ は水素原子または低級アルキル基を、 $R_5$ は低級アルキル基を、 $Y$ は $-NR_6R_7$ または $-N^+R_8R_9R_{10}X^-$ をそれぞれ示す。ここで $R_6$ および $R_7$ は同一または異なって水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基または置換基を有していてもよい低級アルキニル基を、 $R_8$ 、 $R_9$ および $R_{10}$ は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基または置換基を有していてもよい低級アルキニル基を、 $X$ は陰イオンをそれぞれ示す]

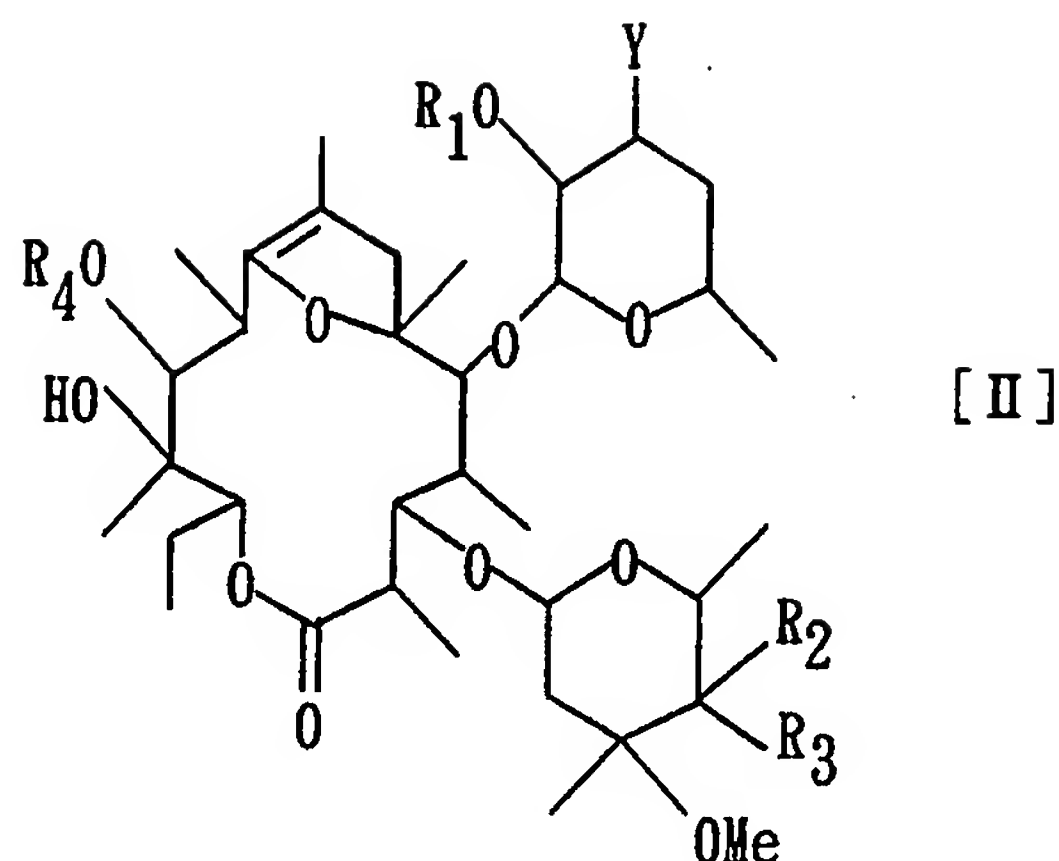
本発明において、アシル基とはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等を示し、アシルオキシ基とは、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、 $t$ -ブトキシカルボニルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基等を示し、低級アルキル基とは、炭素数1-6のアルキル基を示し、好ましくはメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $i$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、 $sec$ -ブチル基、 $t$ -ブチル基を示し、シクロアルキル基とは炭素数3-8のシクロアルキル基を示し、好ましくはシクロ

ブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを示し、  
低級アルケニル基とは炭素数2-6のアルケニル基を示し、好  
ましくはビニル基、アリル基、n-ブテニル基、i-ブテニル  
基、sec-ブテニル基などを示し、低級アルキニル基とは炭  
5 素数2-6のアルキニル基を示し、好ましくはエチニル基、ブ  
ロパルギル基、ブチニル基などを示し、置換基を有していても  
よい低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルケニル基ま  
たは低級アルキニル基における置換基としては、水酸基、アミ  
10 ノ基、ハロゲン原子、ニトリル基、アルキルオキシ基、メルカ  
プト基、ホルミル基等を示し、陰イオンとは、塩素イオン、臭  
素イオン、ヨウ素イオン、カルボキシレートイオン、スルホネ  
ートイオン等を示す。また、塩を形成する酸としては、塩酸、  
臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸などの無機酸および酢酸、シュ  
15 ウ酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸などの有機酸  
があげられる。

本発明の化合物(I)は、化合物(II)に塩基存在下、不活  
性溶媒中アルキル化剤を反応させた後、必要に応じ脱保護やア  
ルキル化を行うことにより製造することが出来る。

20

25



10      [式中、 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ および $Y$ は前記と同一の意味を示す。]

15      該アルキル化反応に用いられるアルキル化剤としては、アルキルハライドやアルキルスルホネート等があげられる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、アルキルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの金属塩基やトリエチルアミン、トリメチルアミンなどのアミン類が  
20      用いられる。不活性溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール、クロロホルム、塩化メチレン、エーテル、テトラヒドロフラン、 $N$ ,  $N$ -ジメチルホルムアミドなどが用いられる。

また、本発明化合物（I）は実施例に記載される具体的な製造法を応用して得ることもできる。

25      本発明化合物（I）は、下記の試験例から明らかなように、EM-523と異なり酸性条件下で活性の低下がみられず、ま



た経口投与で強い消化管運動促進作用を示したことから、とくに経口剤として哺乳動物の消化管の収縮運動促進剤として有用である。

[発明を実施するための最良の形態]

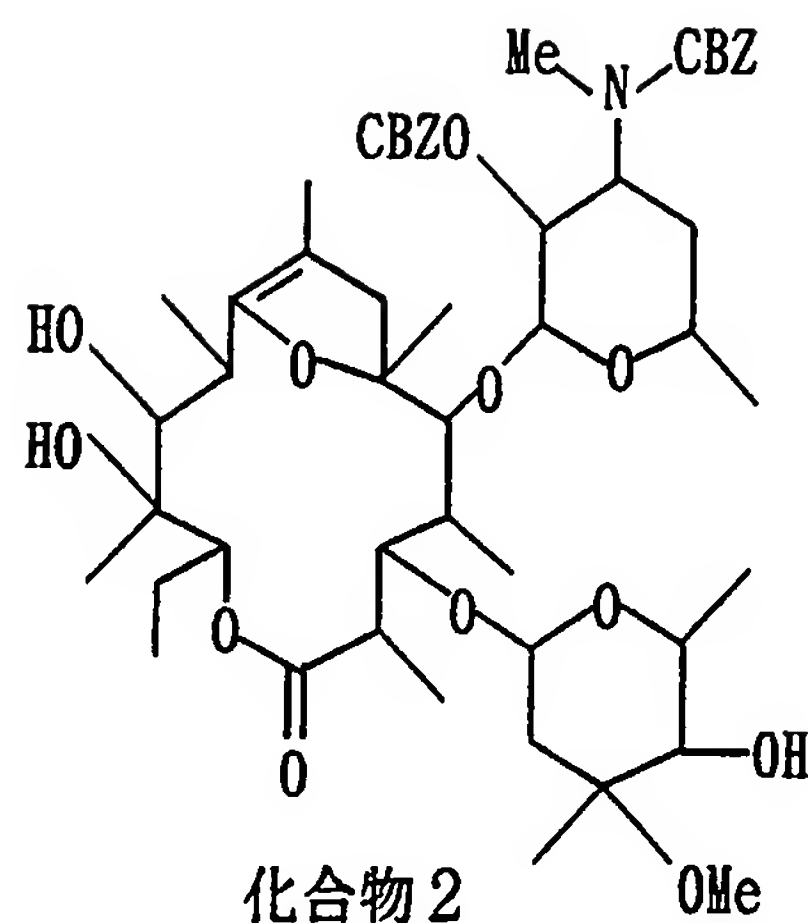
5       以下、本発明化合物の製造について、実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によって制限されるものではない。

[実施例 1]

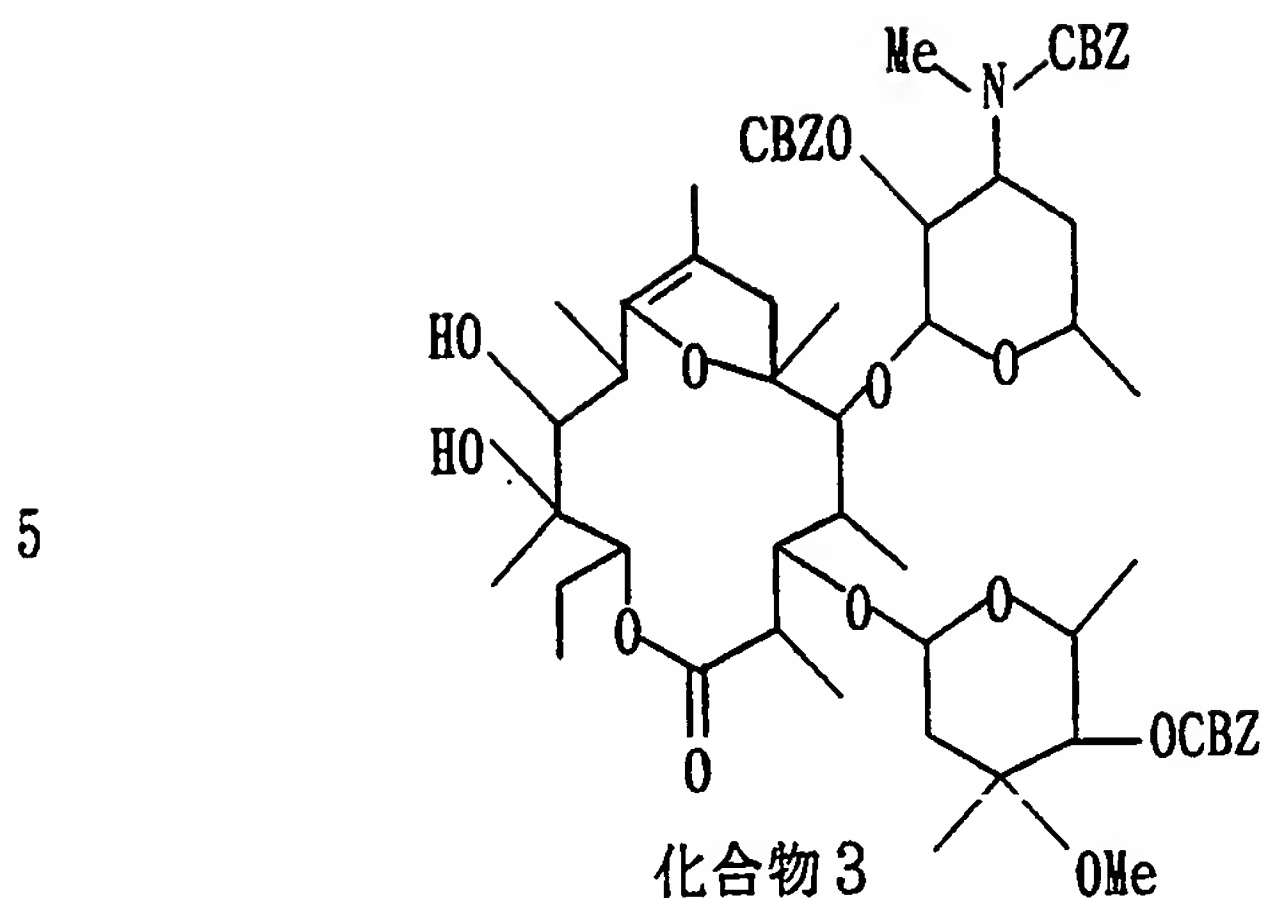
10       (1) N, 2' -O-ビス (ベンジルオキシカルボニル) -  
      デ (N-メチル) エリスロマイシン A (化合物 1) 38.7 g  
      を酢酸 100 ml に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。減圧下に濃縮して残渣にクロロホルム 300 ml を加え、水 100 ml で 2 回、飽和重曹水 100 ml、水 100 ml の順に洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。N,  
15       2' -O-ビス (ベンジルオキシカルボニル) -デ (N-メチル) -8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 2) の白色粉末 37.9 g (収率 99%) を得た。化合物 1 は文献記載の方法によって合成した (E. H. Flynn, H.W.Murphy, R. E. McMahon; Journal of the American Chemical Society 77 3104 (1955))。



5

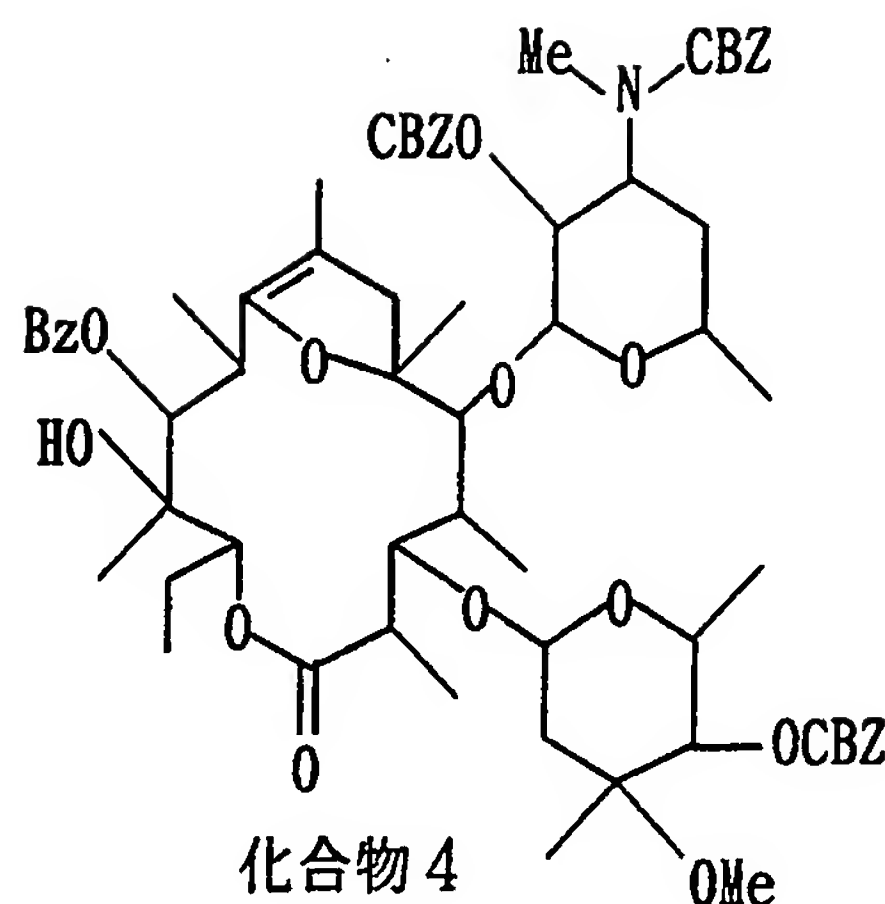


- 10           (2) 化合物 2   37.9 g と 4-ジメチルアミノピリジン  
38.0 g とをジクロロエタン 200 ml に溶解し、氷冷下に  
塩化カルボベンゾキシ 28 ml を 90 分かけて滴下した。5 時  
間後再び氷冷下に 4-ジメチルアミノピリジン 9.0 g と塩化  
カルボベンゾキシ 7.0 ml とを加え、徐々に室温に戻しなが  
15           ら 18 時間攪拌した。反応液にジクロロメタン 300 ml を加  
え、1 N 塩酸 200 ml で 2 回、水 200 ml、飽和重曹水  
200 ml、水 200 ml の順に洗い、無水硫酸マグネシウム  
で乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルのカラ  
ムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール-濃アンモ  
20           ニア水(100:1:0.1)にて精製して N, 2'-O, 4"-  
-O-トリス（ベンジルオキシカルボニル）-デ（N-メチル）  
-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6.9-ヘミケタ  
ール（化合物 3）の白色粉末 36.6 g（収率 83%）を得た。

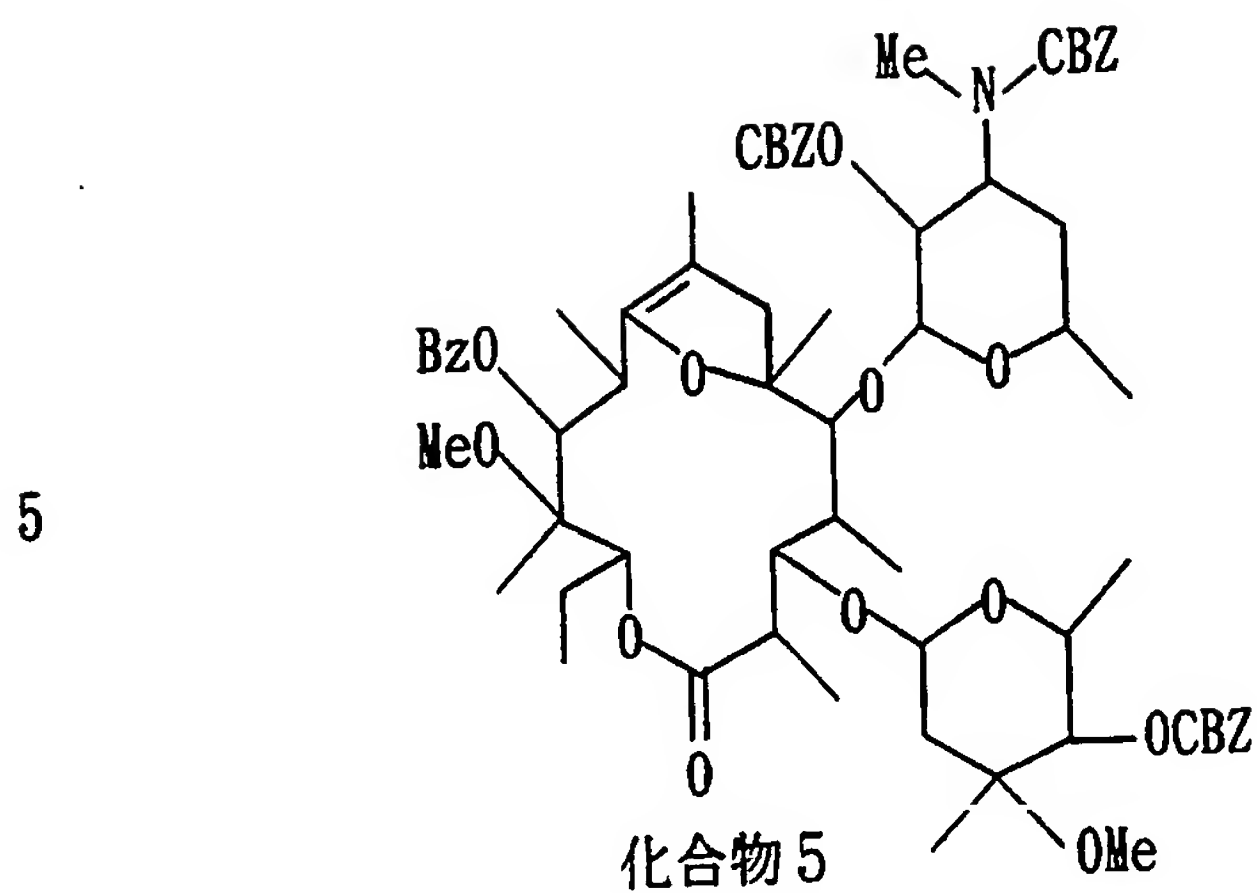


- 10 (3) 化合物3 27.7 gをジメチルホルムアミド110  
m lに溶解し、窒素気流中、氷冷下に水素化ナトリウム(60  
%油性) 2.47 gを加え10分攪拌後、臭化ベンジル15 m  
1を加えて2時間反応させた。飽和重曹水500 m lにあけ、  
ジエチルエーテル500 m lで2回抽出し、抽出液を水200  
15 m lで2回洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶  
媒を留去した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー  
(ヘキサン-酢酸エチル(4:1))にて精製し、N, 2'-  
O, 4"-O-トリス(ベンジルオキシカルボニル)-デ(N  
-メチル)-11-O-ベンジル-8, 9-アンヒドロエリス  
20 ロマイシンA 6, 9-ヘミケタール(化合物4)の白色粉末  
12.4 g(収率41%)を得た。

5



- 10           (4) 化合物 4   12.4 g をジメチルホルムアミド 50 m  
               1 に溶解し、窒素気流中、氷冷下に水素化ナトリウム (60 %  
               油性) 2.10 g を加え 15 分攪拌後、よう化メチル 6.5 m l  
               を加えた。氷冷下で 2 時間、室温で 2 時間反応させた後、飽和  
               重曹水 300 m l にあけ、ジエチルエーテル 200 m l で 2 回  
 15           抽出した。抽出液を水 200 m l で 2 回洗い、無水硫酸マグネ  
               シウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲル  
               のカラムクロマトグラフィー (ヘキサノン-酢酸エチル (4 : 1)  
               ) にて精製し、N, 2' -O, 4'' -O-トリス (ベンジルオ  
               キシカルボニル) -デ (N-メチル) -11-O-ベンジル-  
 20           12-O-メチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A  
               6, 9-ヘミケタール (化合物 5) の白色粉末 6.74 g (収  
               率 53 %) を得た。

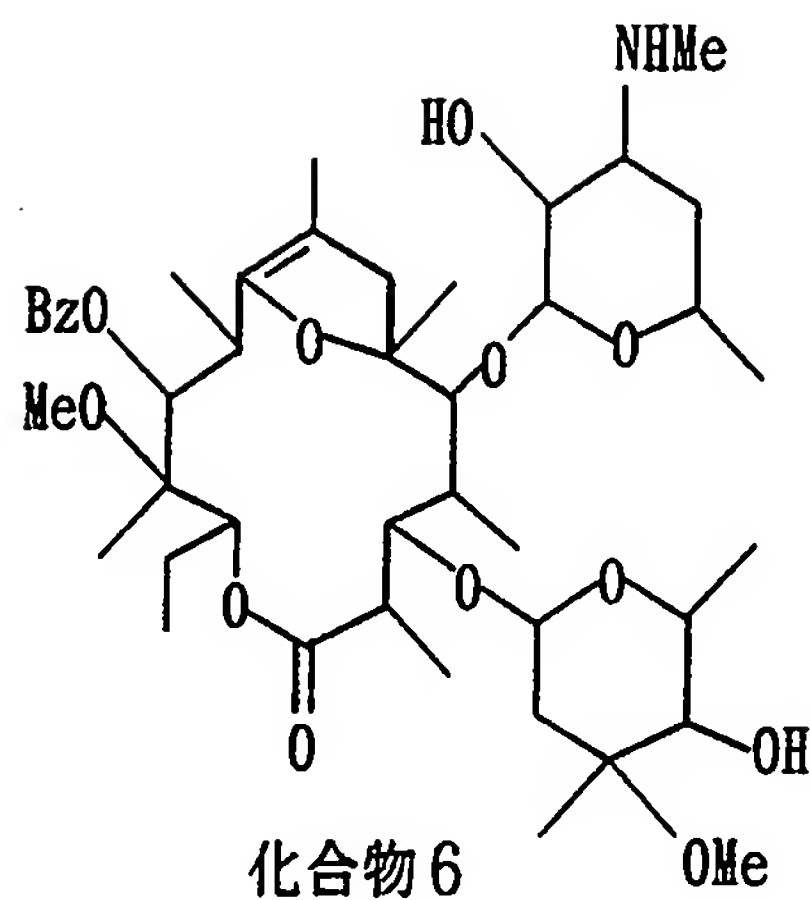


10 (5) 化合物 5 6.74 g をメタノール 120 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 582 mg を加えて接触還元を行った。3 時間後、触媒を濾去し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（クロロホルムーメ  
15 タノールー濃アンモニア水（100：4：0.1））にて精製してデ（N-メチル）-11-O-ベンジル-12-O-メチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケ  
タール（化合物 6）の白色粉末 4.07 g（収率 90%）を得た。

20

25

5



10

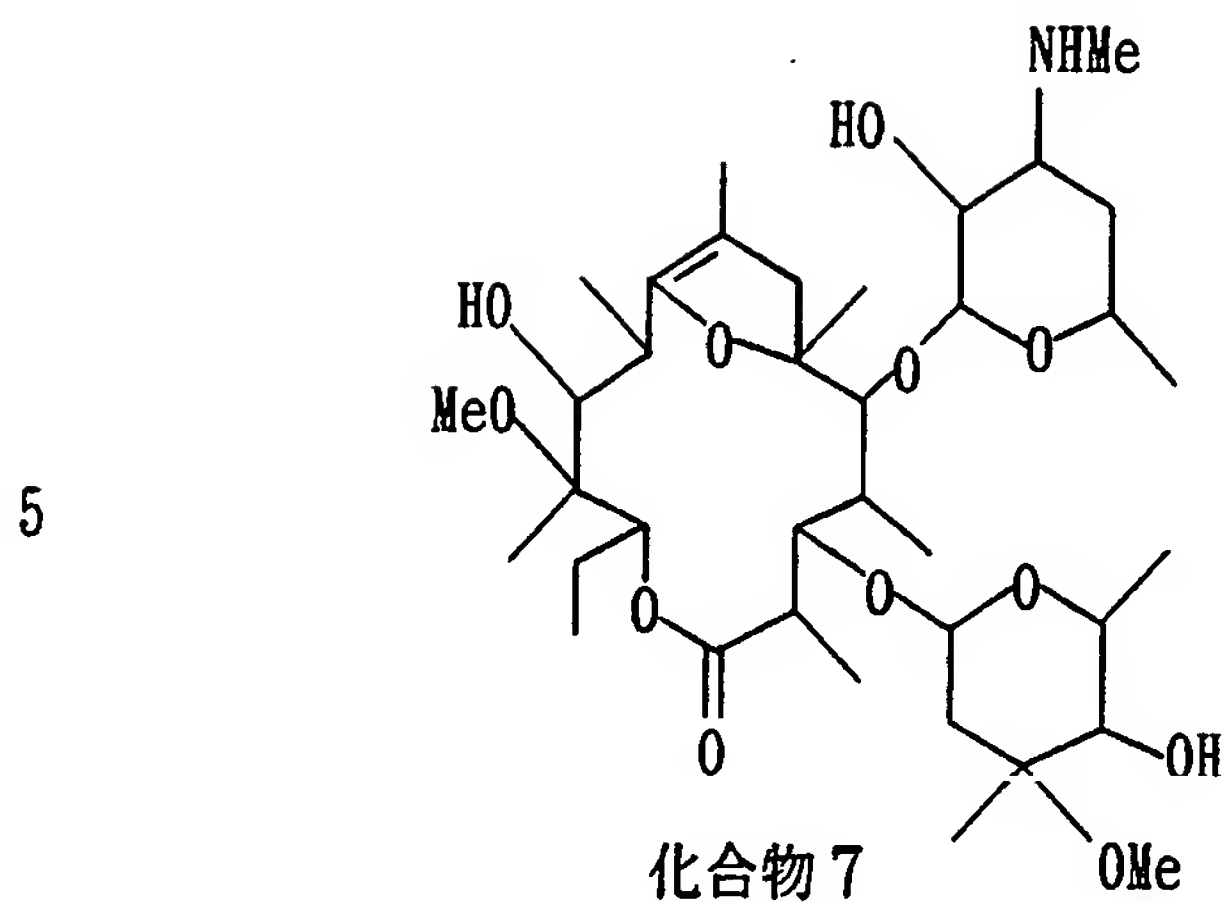
## [実施例 2]

15

20

デ(N-メチル)-11-O-ベンジル-12-O-メチル  
 -8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタ  
 ール(化合物6) 304 mgをメタノール10 mlに溶解し、  
 10%パラジウム炭素109 mg、トリフルオロ酢酸34  $\mu$ l  
 を加えて接触還元を行った。12時間後、触媒を濾去し、溶媒  
 を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラ  
 フィー(クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(100  
 : 4 : 0.1))にて精製し、デ(N-メチル)-12-O-  
 メチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘ  
 ミケタール(化合物7)の白色粉末212 mg(収率78%)  
 を得た。

25



10 [実施例3]

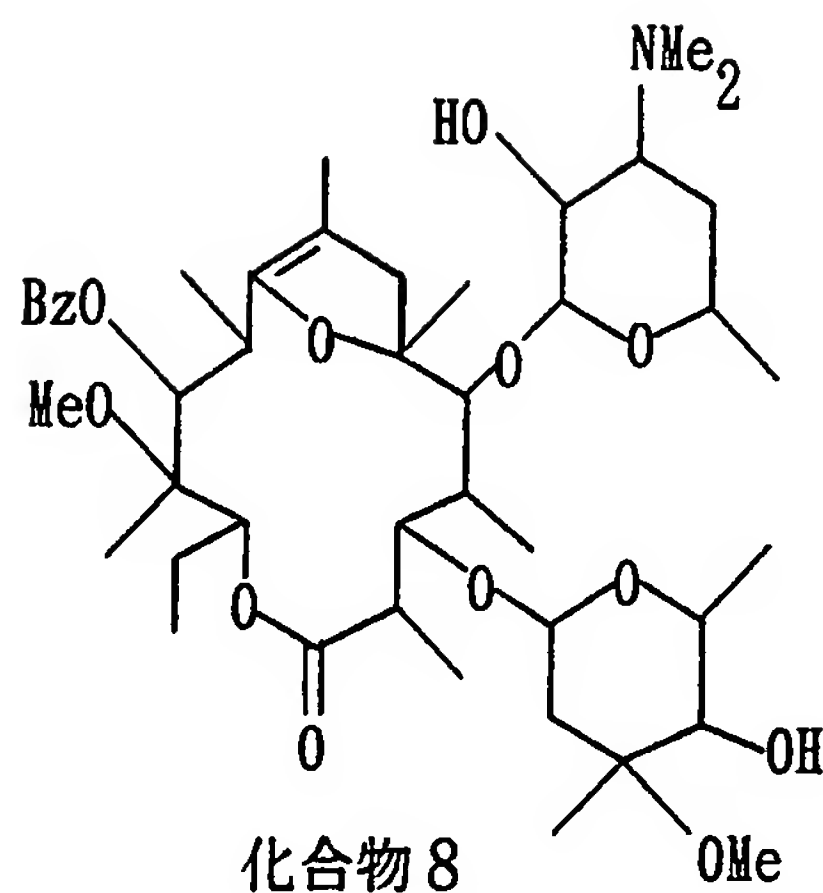
(1) 化合物6 982mgをメタノール10mlに溶解し  
 35%ホルムアルデヒド水溶液0.5ml、シアノ水素化ほう  
 素ナトリウム233mgを加えて室温にて90分撹拌した。飽  
 和重曹水50mlにあけ、生じた白色の沈殿を濾取し水で洗い、  
 15 乾燥させた後シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（クロロ  
 ホルムーメタノールー濃アンモニア水（100：4：0.1））  
 にて精製した。11-O-ベンジルー12-O-メチルー8,  
 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール  
 （化合物8）の白色粉末764mg（収率76%）を得た。

20

25

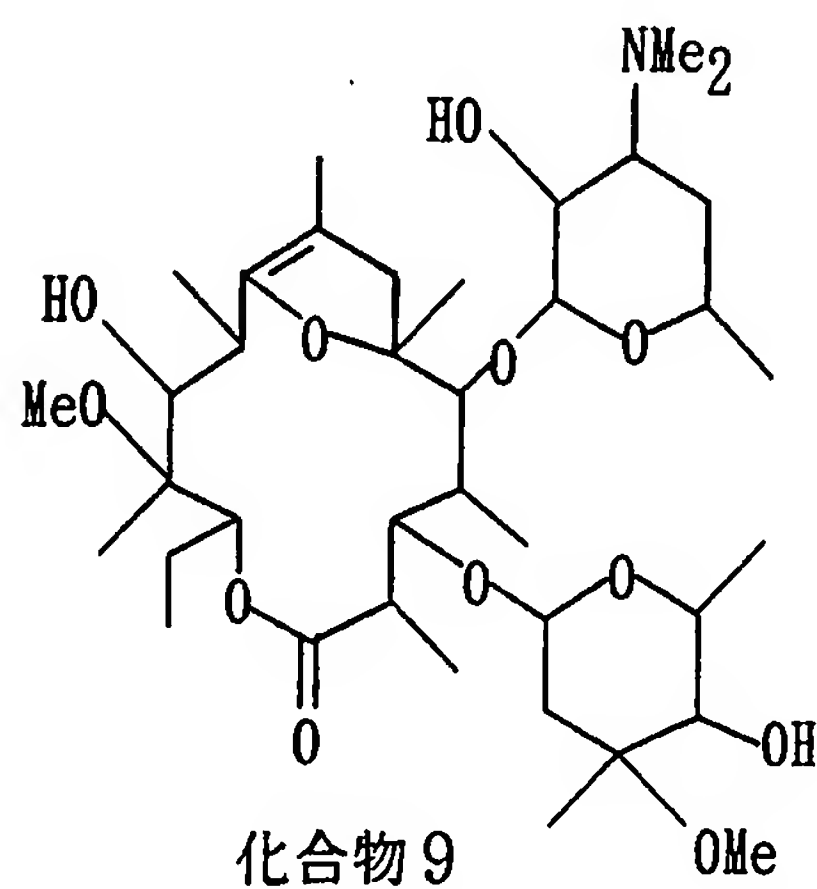
13

5



(2) この化合物 8 597mg をメタノール 10ml に溶  
 解し、10%パラジウム炭素 217mg、トリフルオロ酢酸  
 60 $\mu$ l を加えて接触還元を行った。24 時間後、触媒を濾去  
 し溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルのカラムクロマ  
 トグラフィー (クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水  
 (100:3:0.1)) で精製し、12-O-メチル-8,  
 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール  
 (化合物 9) の白色粉末 292mg (収率 55%) を得た。

20



25

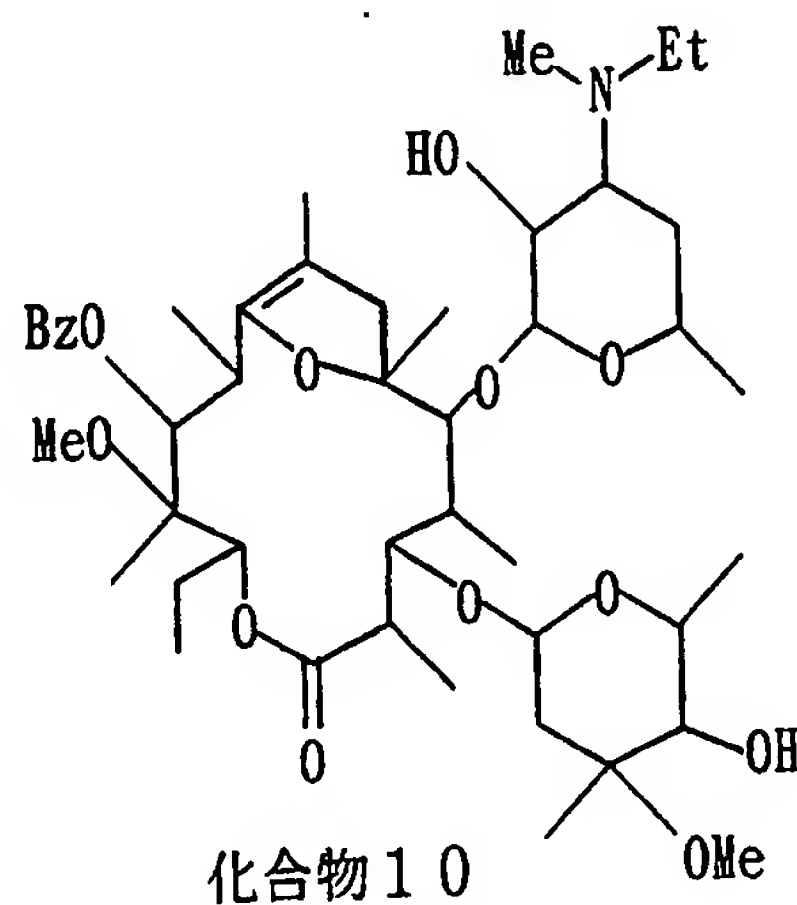


## [実施例 4]

(1) 化合物 6 1.04 g をメタノール 20 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 3.4 ml、よう化エチル 1.0 ml を加えて室温にて 4 日間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（100:2:0.1））で精製して、N-エチル-デ（N-メチル）-11-O-ベンジル-12-O-メチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシン A 6,9-ヘミケタール（化合物 10）の白色粉末 573 mg（収率 53%）を得た。

10

15

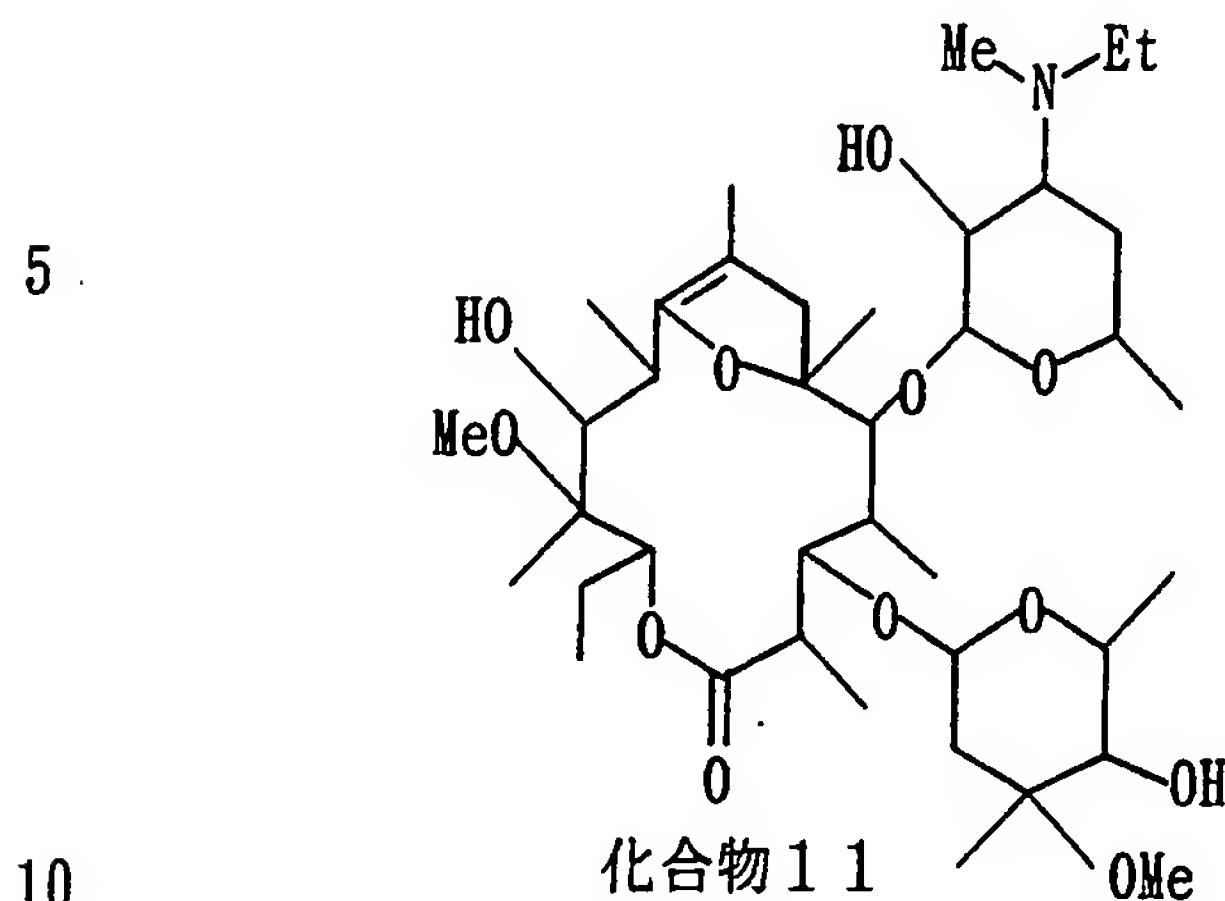


(2) この化合物 10 427 mg をメタノール 10 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 115 mg、トリフルオロ酢酸 54  $\mu$ l を加えて接触還元を行った。24 時間後、触媒を濾去し、溶媒を減圧下に留去して得られた残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（100:3:0.1））にて精製して N-エチル-デ（N-メチル）-12-O-メチル-8,9-アンヒドロエリ

20

25

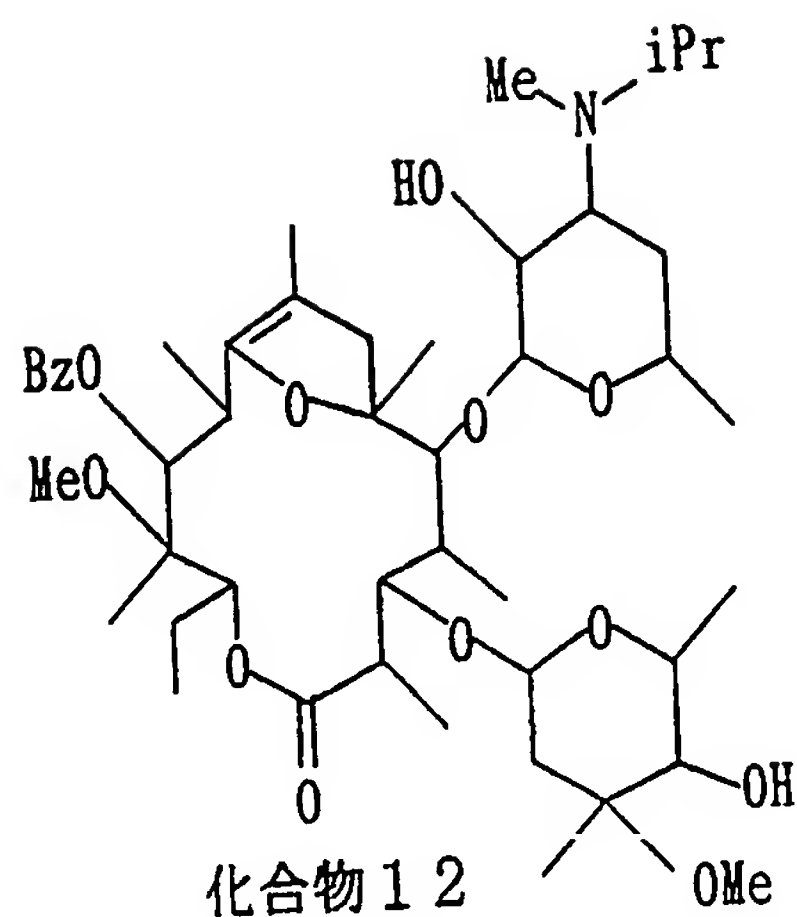
スロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物11）の白色粉末280mg（収率73%）を得た。



#### [実施例5]

（1）化合物6 1.03gをメタノール20mlに溶解し  
ジイソプロピルエチルアミン2.2ml、よう化イソプロピル  
2.5mlを加えて50℃で攪拌した。反応開始後1日および  
4日後に、ジイソプロピルエチルアミン2.2ml、よう化イ  
ソプロピル2.5mlを追加した。6日間反応させた後、溶媒  
を減圧下に留去し、クロロホルム50mlを加え、飽和重曹水  
50ml、水50mlの順に洗い、無水硫酸マグネシウムで乾  
燥後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルのカラムク  
ロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール-濃アンモニア  
水（100:2:0.1））で精製してN-イソプロピル-デ  
（N-メチル）-11-O-ベンジル-12-O-メチル-8,  
9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化  
合物12）の白色粉末872mg（収率80%）を得た。

5



10

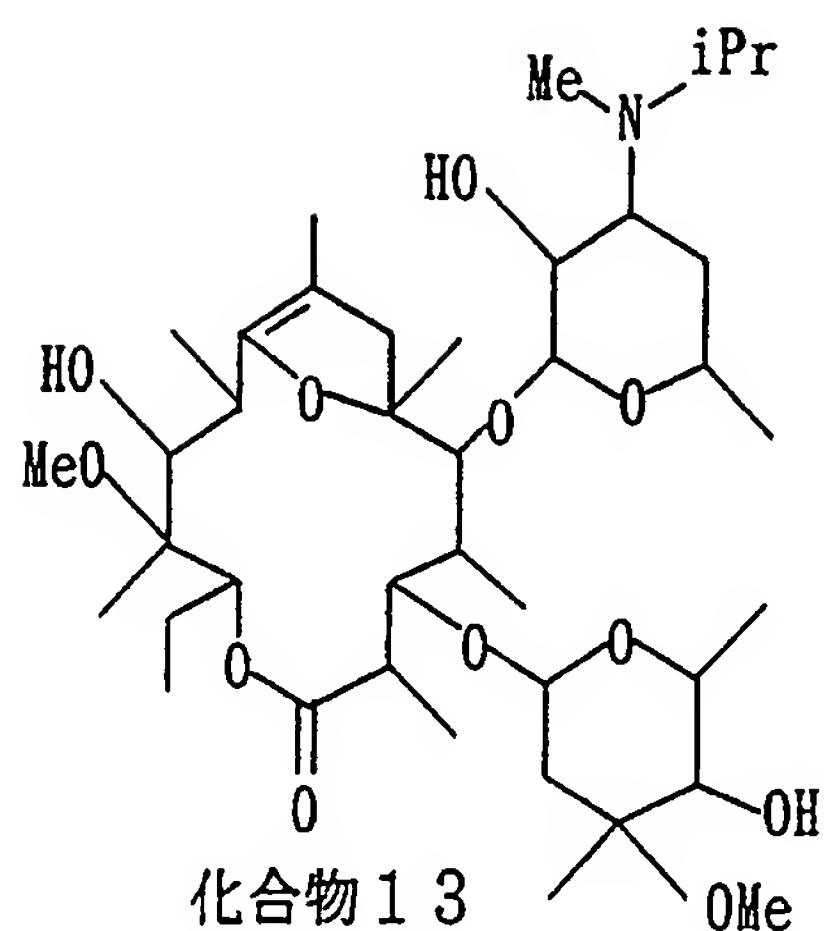
(2) この化合物 12 657 mg をメタノール 15 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 404 mg、トリフルオロ酢酸 0.1 ml を加えて接触還元した。24 時間後、触媒を濾去し、溶媒を減圧下に留去して得られた残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（100:3:0.1））にて精製してN-イソプロピル-デ（N-メチル）-12-O-メチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール（化合物 13）の白色粉末 396 mg（収率 67%）を得た。

15

20

25

5



10

## [実施例 6]

15

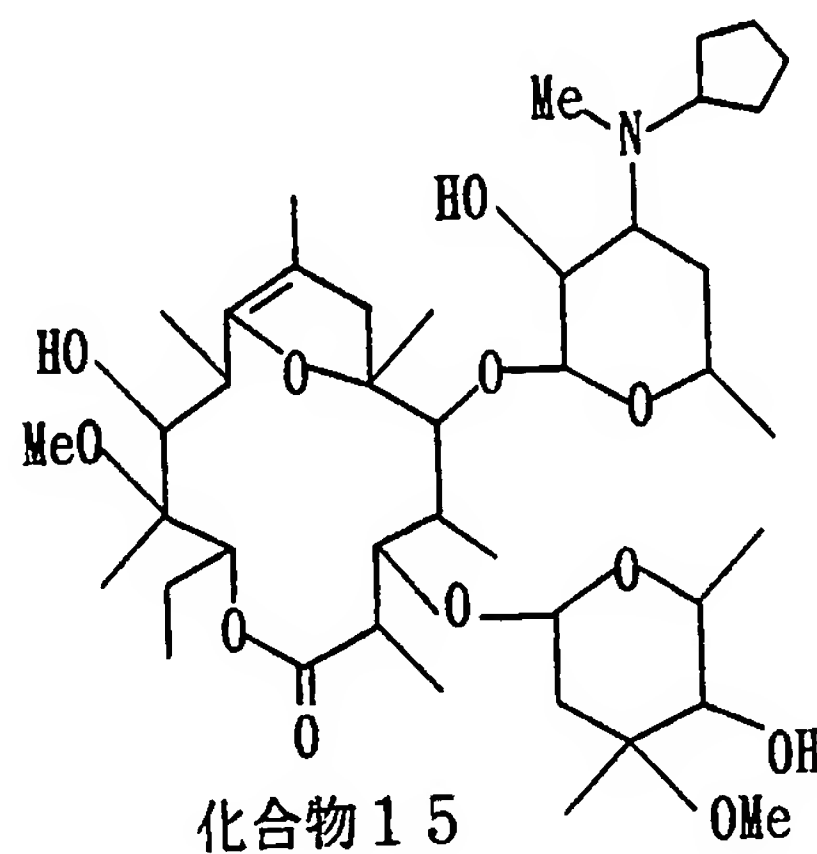
20

(1) デ (N-メチル) - 11-O-ベンジル - 12-O-メチル - 8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 6) 130 mg をメタノール 3 ml に溶解しシクロペンタノン 0.061 ml、シアノ水素化ほう素ナトリウム 24 mg を加えて室温にて 23 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、水を加えジクロロメタンにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール (250:1)) にて精製し、N-シクロペンチル-デ (N-メチル) - 11-O-ベンジル - 12-O-メチル - 8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 14) の白色粉末 120 mg (収率 85%) を得た。

25

(2) この化合物 14 120 mg をメタノール 5 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 24 mg、トリフルオロ酢酸 0.

0.26 ml を加えて接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧下に留去して得られた残渣にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（150：1：0.1））にて精製し、N-シクロペンチル-デ（N-メチル）-12-O-メチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール（化合物15）の白色粉末を53 mg（収率49%）を得た。



#### [実施例7]

(1) デ（N-メチル）-11-O-ベンジル-12-O-メチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール（化合物6）130 mg をメタノール3 ml に溶解しジイソプロピルエチルアミン0.28 ml、1-ヨードプロパン0.64 ml を加えて50℃で22時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣にクロロホルムを加え、飽和炭

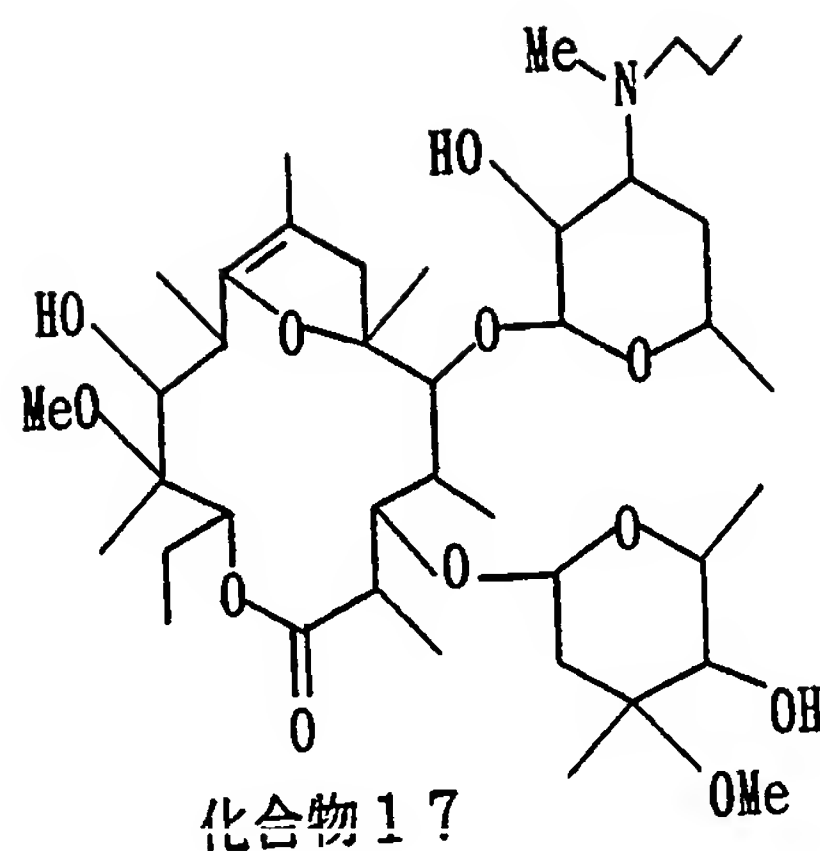
酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール（30  
5 0：1））にて精製し、N－プロピル－デ（N－メチル）－1  
1－O－ベンジル－12－O－メチル－8，9－アンヒドロエ  
リスロマイシンA 6，9－ヘミケタール（化合物16）の白  
色粉末110mg（収率81％）を得た。

（2）この化合物16 110mgをメタノール5mlに溶  
10 解し、10％パラジウム炭素22mg、トリフルオロ酢酸  
0.025mlを加えて接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を  
減圧下に留去して得られた残渣にクロロホルムを加え、飽和炭  
酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリ  
ウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルの  
15 カラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール－濃ア  
ンモニア水（150：1：0.1））にて精製し、N－プロピ  
ル－デ（N－メチル）－12－O－メチル－8，9－アンヒド  
ロエリスロマイシンA 6，9－ヘミケタール（化合物17）  
の白色粉末を38mg（収率38％）を得た。

20

25

5



10

## [実施例 8]

15

20

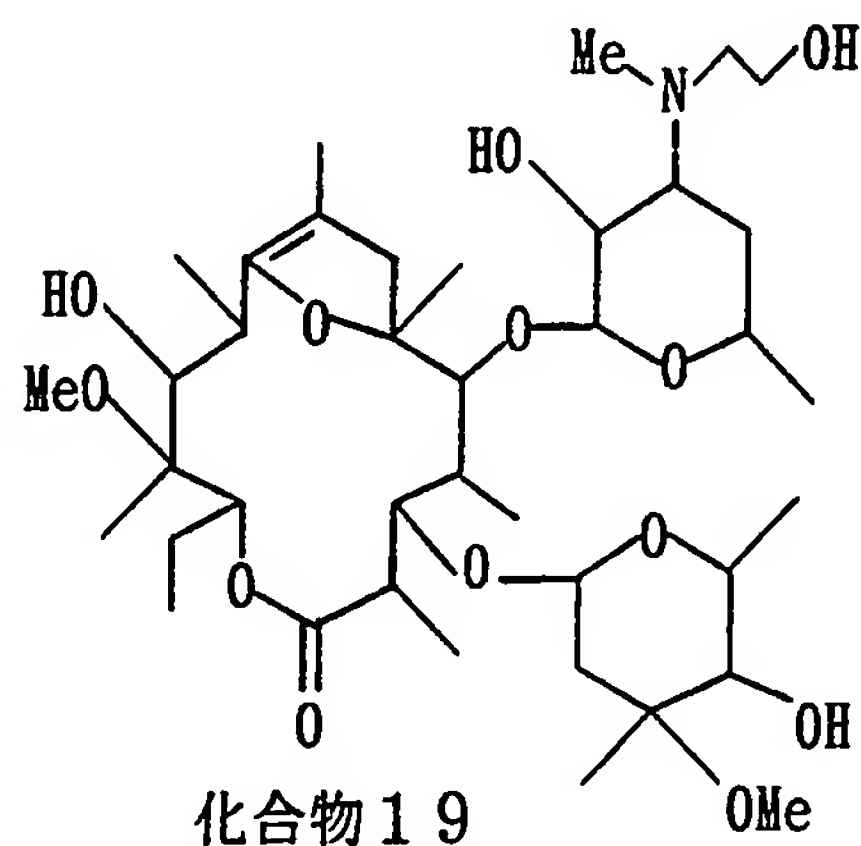
(1) デ(N-メチル)-11-O-ベンジル-12-O-メチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール(化合物6) 230mgをメタノール4mlに溶解しジイソプロピルエチルアミン0.50ml、2-ブロモエタノール1.43gを加えて50℃で14時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣にジクロロメタンを加え、水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(75:1:0.1))にて精製し、N-(2-ヒドロキシエチル)-デ(N-メチル)-11-O-ベンジル-12-O-メチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール(化合物18)の白色粉末189mg(収率78%)を得た。

25

(2) この化合物18 190mgをエタノール5mlに溶解し、10%パラジウム炭素30mg、トリフルオロ酢酸



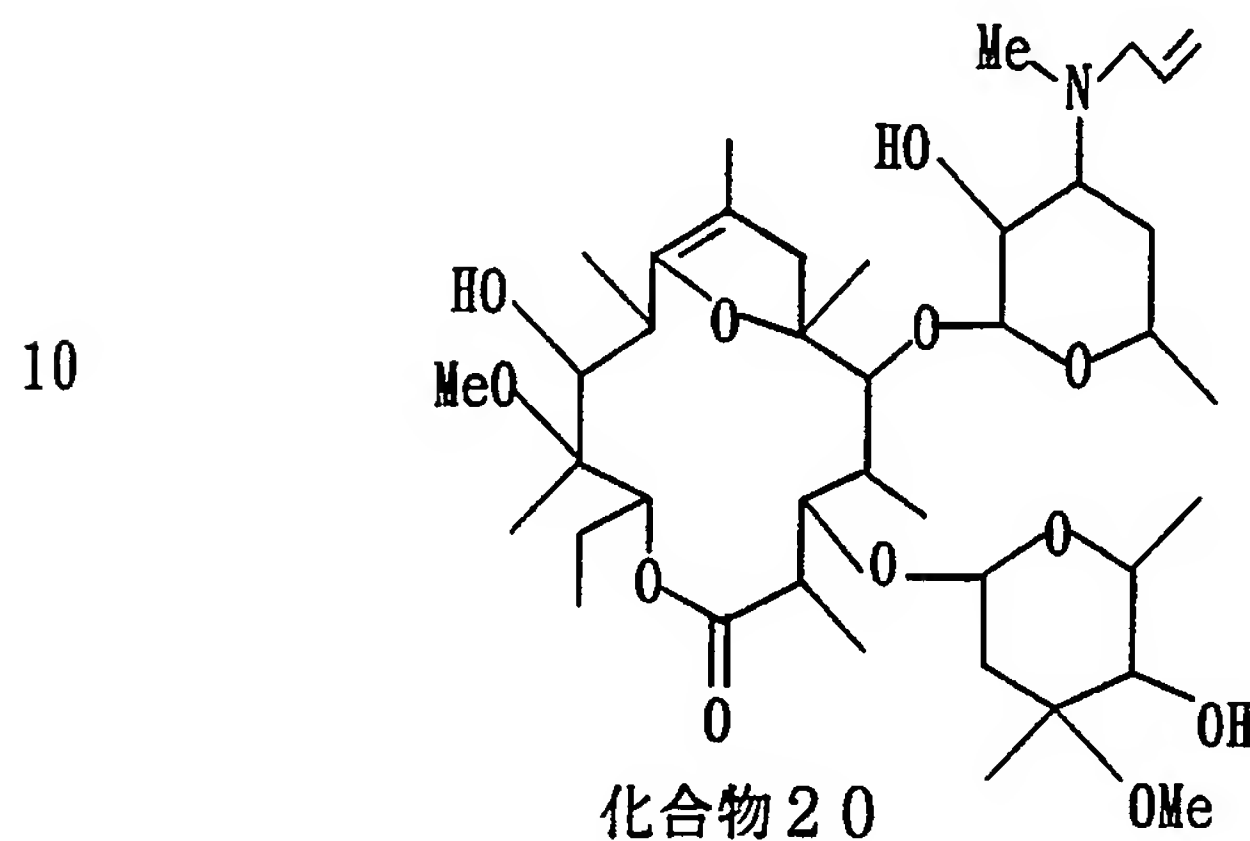
0.043 ml を加えて接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧下に留去して得られた残渣にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（150:1:0.1））にて精製し、N-（2-ヒドロキシエチル）-デ（N-メチル）-12-O-メチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール（化合物19）の白色粉末を50 mg（収率30%）を得た。



#### [実施例 9]

デ（N-メチル）12-O-メチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール（化合物7）120 mg をメタノール3 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム28 mg、臭化アリル0.035 ml を加えて40℃で15時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸

ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカ  
 ゲルのカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール  
 （300：1））にて精製し、N－アリル－デ（N－メチル）  
 －12－O－メチル－8，9－アンヒドロエリスロマイシンA  
 5      6，9－ヘミケタール（化合物20）の白色粉末19mg  
 （収率15％）を得た。



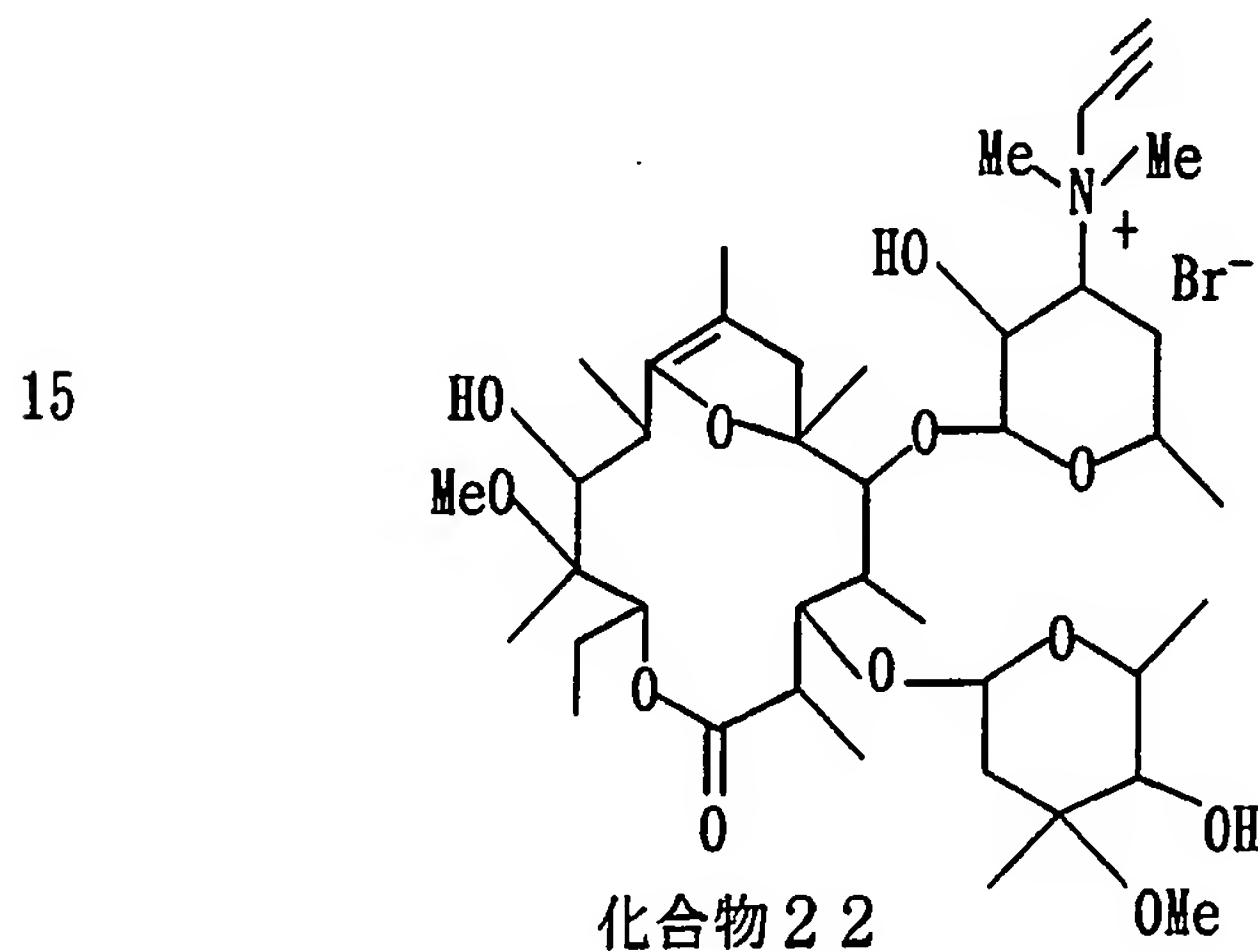
15

# [実施例10]

（1）デ（N－メチル）－12－O－メチル－8，9－アン  
 ヒドロエリスロマイシンA    6，9－ヘミケタール（化合物  
 7）100mgをアセトニトリル3mlに溶解し、35％ホル  
 ムアルデヒド水溶液0.18g、シアノ水素化ほう素ナトリウ  
 ム26mgを加えて室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧下に  
 20      留去し、水を加えてクロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和  
 食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に  
 留去した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ク  
 25      ロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（150：1：

0. 1) ) にて精製し、12-O-メチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール (化合物21) の白色粉末110mgを得た。

5 (2) この化合物21 120mgをクロロホルム3mlに溶解し、プロパルギルブロマイド0.095mlを加えて室温にて11時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し得られた残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (10:1:0.1) ) にて精製し、  
10 12-O-メチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタールプロパルギルブロミド (化合物22) の白色粉末30mg (収率23%) を得た。



20

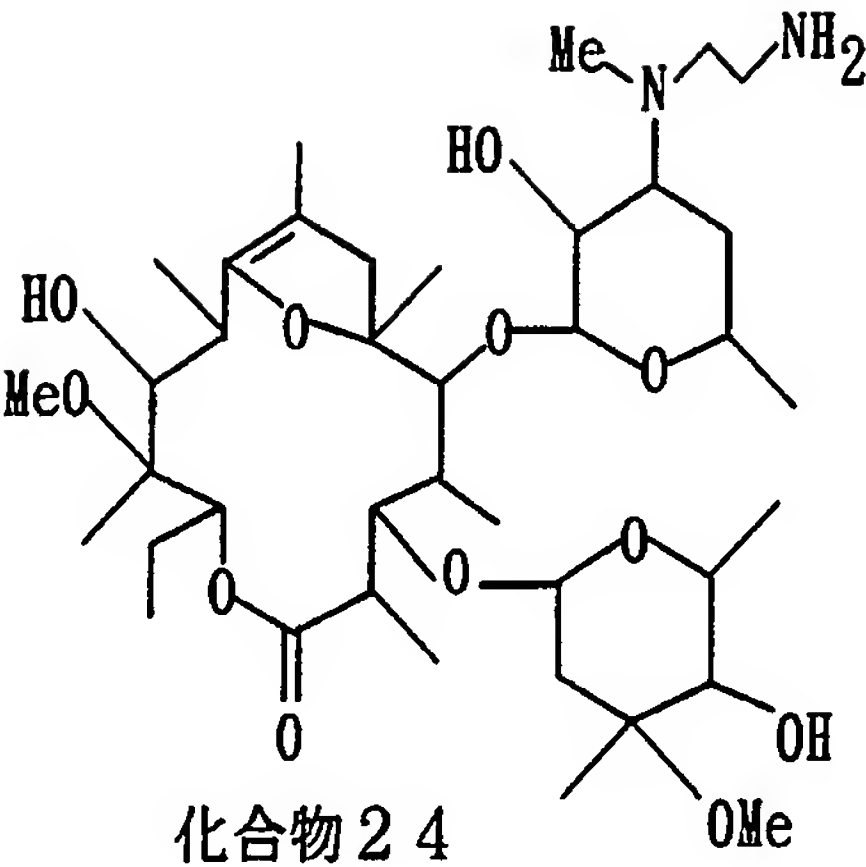
#### [実施例11]

(1) デ(N-メチル)-12-O-メチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール (化合物6) 45mgをアセトニトリル2mlに溶解しジイソプロピルエチルアミン0.11ml、N-(2-ブロモエチル)-フタルイ

25

- ミド510mgを加えて50℃で25時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー
- 5 (クロロホルム) にて精製し、N-(2-(N-フタルイミド)エチル)-デ(N-メチル)-12-O-メチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール(化合物23)の白色粉末20mg(収率36%)を得た。
- 10 (2) N-(2-(N-フタルイミド)エチル)-デ(N-メチル)-12-O-メチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール(化合物23)20mgをメタノール2mlに溶解し40%メチルアミンのメタノール溶液0.5mlを加えて室温下1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で
- 15 洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(150:1:0.1))にて精製し、N-(2-アミノエチル)-デ(N-メチル)-12-O-メチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA
- 20 6,9-ヘミケタール(化合物24)の白色粉末13mg(収率80%)を得た。

5



10

上記実施例において実際に製造された化合物のうち、化合物 6, 7, 9, 11 及び 13 について、各々の NMR スペクトルデータ、MS スペクトル値及び旋光度を表 1 に、化合物 15, 17, 19, 20, 22 及び 24 について、各々の NMR スペクトルデータ、MS スペクトル値及び旋光度を表 2 にそれぞれ示す。

15

表 1

化合物 番号	<sup>1</sup> H-NMR (δ 値, 溶媒: CDCl <sub>3</sub> )				FABMS (m/z)	[α] <sub>D</sub> (c 1.0, CHCl <sub>3</sub> )
	8-Me	3'-NMe	3''-OMe	12-OMe		
6	1.61	2.42	3.36, 3.39		806.8(MH <sup>+</sup> )	
7	1.59	2.41	3.34, 3.38		716.9(MH <sup>+</sup> )	-44.2°
9	1.58	2.28	3.35, 3.38		730.2(MH <sup>+</sup> )	-45.6°
11	1.58	2.23	3.35, 3.38		744.7(MH <sup>+</sup> )	-46.8°
13	1.58	2.21	3.36, 3.39		758.7(MH <sup>+</sup> )	-43.8°

表 2

化合物 番号	<sup>1</sup> H-NMR(δ値, 溶媒: CDCl <sub>3</sub> 但し 22% CD <sub>3</sub> OD)				FABMS (m/z)	[α] <sub>D</sub>
	8-Me	3'-NMe	3''-OMe	12-OMe		
5	15	1.58	2.18	3.35	3.38	784(MH <sup>+</sup> ) -38.7° (c0.92 CHCl <sub>3</sub> )
	17	1.58	2.23	3.35	3.39	758(MH <sup>+</sup> ) -37.8° (c0.69 CHCl <sub>3</sub> )
	19	1.59	2.35	3.34	3.39	760(MH <sup>+</sup> ) -38.5° (c0.91 CHCl <sub>3</sub> )
	20	1.59	2.23	3.34	3.39	756(MH <sup>+</sup> ) -40.2° (c0.81 CHCl <sub>3</sub> )
	22	1.63	2.17	3.31	3.32	769(M <sup>+</sup> -Br) -23.3° (c1.30 CH <sub>3</sub> OH)
10	24	1.54	2.29	3.28	3.28	759(MH <sup>+</sup> ) -23.8° (c0.67 CHCl <sub>3</sub> )

## [試験例 1]

モチリンレセプター結合試験は次に示す方法で行った

[V. Bormansら、Regul. Peptides,

- 15 15, 143 (1986)]、屠殺したウサギより、十二指腸を摘出し、筋層から粘膜を剥離した後、50mM Tris溶液 (pH 7.4) 中でhomogenizeして蛋白液とした。
- 20 <sup>125</sup>Iラベルモチリン (大塚アッセイ研より購入) 25 pMと蛋白液を25℃で120分インキュベートした後、蛋白中の放射活性をγカウンターで測定し、何も添加しなかった際の放射活性と大過剰のモチリン (1×10<sup>-7</sup>M) を添加した際の放射活性の差を特異的結合とした。検体の効力は特異的結合を50%に減少させる薬剤の濃度 IC<sub>50</sub> (M) で表した。薬剤は
- 25 DMSO溶液に溶解し、蛋白液に添加した (最終DMSO濃度は1%)。また酸に対する抵抗性を検討する実験では薬物を塩

酸溶液（pH 2.5）に溶解し、室温で120分放置した後に  
蛋白液に添加し実験に供した。

その結果、DMSO溶液での $IC_{50}$  (M) はEM-523  
3×10<sup>-9</sup>に対し化合物13は8×10<sup>-9</sup>でありこの2検体の  
5 活性は同等であった。塩酸溶液ではEM-523の $IC_{50}$  (M)  
は3×10<sup>-7</sup>となりDMSO溶液と比べ活性が100分の1に  
低下したが化合物13の $IC_{50}$  (M) は2×10<sup>-8</sup>であり  
DMSO溶液と殆ど差がなかった。このことから化合物13は  
EM-523よりも酸で分解されにくいことが証明された。

10 表3

	$IC_{50}$ (M)	
	DMSO溶液	HCl溶液
EM-523	3×10 <sup>-9</sup>	3×10 <sup>-7</sup>
化合物13	8×10 <sup>-9</sup>	2×10 <sup>-8</sup>

15

[試験例2]

消化管収縮運動測定は次に示す方法で行った〔伊藤漸，日本  
平滑筋学会雑誌，13，33（1976）〕。体重約10kg  
のビーグル犬をあらかじめ全身麻酔下を開腹し、胃前庭部、十  
20 二指腸および空腸の漿膜面にそれぞれの輪状筋の収縮が測定で  
きる方向に、フォース・トランスジューサーを慢性逢着した。  
また胃内に薬物を直接投与するために医薬用シリコンチューブ  
を胃内に留置した、フォース・トランスジューサーの導線およ  
びシリコンチューブは、背部から引出し、皮膚に固定した、手  
25 術後イヌは実験用個別ケージの中で飼育し、餌は1日1回与え



た。

フォース・トランスジューサーの原理は、逢着した部分の消化管が収縮し、トランスジューサーに曲げの歪みがかかると、その力に比例した波形をペン書きオシログラフ上に記録するものであり、フォース・トランスジューサーからの導線をオシログラフに接続することにより直ちに収縮波形を記録することができる。消化管の収縮運動は、その収縮パターンから食後の時期と空腹の時期に二大別される。

実験は手術2週間後より開始し、空腹期で、胃に空腹期収縮の起きていない休止期に行った。すなわち、胃内に留置したシリコンチューブを介し、約10秒かけて試料を胃内に直接注入した。薬剤はあらかじめエタノールに溶解した後生理食塩水で希釈し、全量を3mlとした。

消化管収縮運動促進効果を定量的に表すため、胃における運動が静止状態の時の基線と収縮波形との間で面積をMotor Index (MI) とし、胃運動量の指標とした [Inatomiら、J. Pharmacol. Exp. Ther., 251, 707 (1989)]。MIは、胃に逢着したフォース・トランスジューサーからの信号をコンピューター (PC-9801, NEC) に入力し、計算した。空腹期に自然に起こる空腹期伝播性収縮の胃運動量はこの方法で計算されたMIで表すとMI = 100から200となる。そこでMI = 150を表すのに必要な薬剤の投与量をMI<sub>150</sub>として薬剤の消化管運動促進効果の指標とした。

胃内に投与することにより、EM-523および化合物13

はそれぞれ消化管運動促進作用を示し、それぞれの $MI_{150}$ は、  
14.6  $\mu g/kg$ および2.3  $\mu g/kg$ であった。化合物  
13はEM-523に比べ、胃内投与において約6倍強い消化  
管運動促進作用を示した。

5      [産業上の利用可能性]

消化管運動促進作用を有する本発明のエリスロマイシン誘導  
体は、EM-523のような従来公知のエリスロマイシン誘導  
体よりも、酸に対する安定性の点で著しく優れている。本発明  
のエリスロマイシン誘導体は、酸に不安定な従来のエリスロマ  
10      イシン誘導体とは異なり、胃酸で分解される度合が極めて低い  
ので、経口投与で用いても強い消化管運動促進作用を示す。

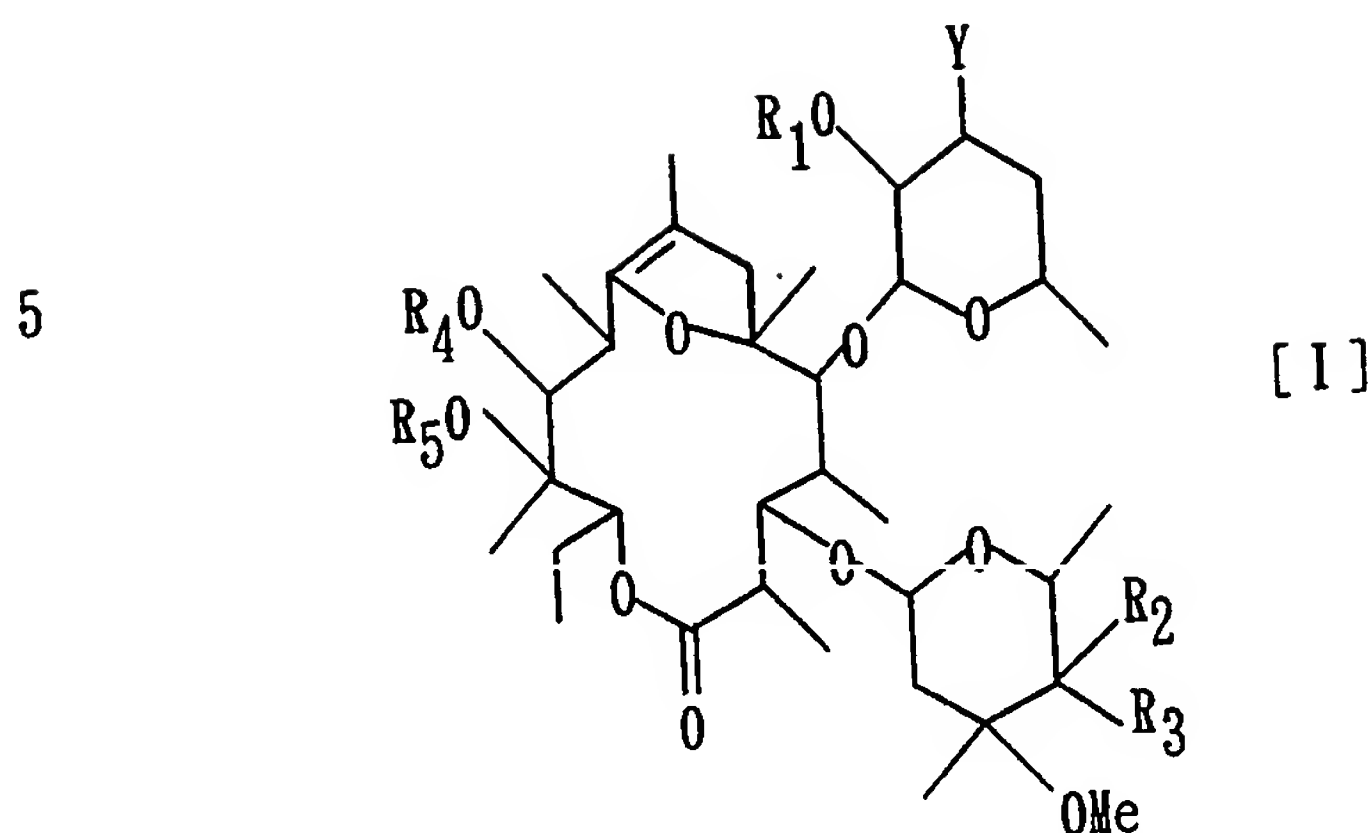
15

20

25

## 請求の範囲

## 1. 一般式



[式中、 $R_1$ は水素原子またはアシル基を、 $R_2$ および $R_3$ は同一または異なって水素原子、水酸基、アシルオキシ基または一緒になって $=O$ を、 $R_4$ は水素原子または低級アルキル基を、 $R_5$ は低級アルキル基を、 $Y$ は $-NR_6R_7$ または $-N^+R_8R_9R_{10}X^-$ をそれぞれ示す。ここで $R_6$ および $R_7$ は同一または異なって水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基または置換基を有していてもよい低級アルキニル基を、 $R_8$ 、 $R_9$ および $R_{10}$ は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基または置換基を有していてもよい低級アルキニル基を、 $X$ は陰イオンをそれぞれ示す]で表される化合物またはその塩。

15

20

25

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01594

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> C07H17/08 // A61K31/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> C07H17/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Chemical & Pharmaceutical Bulletin, vol. 37 (No. 10) pp 2687-2700 (1989) K. Tsuzuki et. all. "Motilides, macrolides with gastroin testinal motor stimulating activity I"	1
A	Chemical & Pharmaceutical Bulletin, vol. 37 (No. 10) pp 2701-2709 (1989) K. Tsuzuki et. all. "Motilides, macrolides with gastroin testinal motor stimulating activity II"	1
A	JP, A, 63-99092 (The Kitasato Institute), April 30, 1988 (30. 04. 88) &EP, A2, 215355 &EP, A2, 213617 &US, A, 5175150 &ZA, A, 86-6502 &CS, A2, 91-4077 &CA, C, 93-119	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
January 6, 1994 (06. 01. 94)

Date of mailing of the international search report  
January 25, 1994 (25. 01. 94)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office  
Facsimile No.

Authorized officer  
  
Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01594

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>JP, A, 63-99016 (The Kitasato Institute),  April 30, 1988 (30. 04. 88)  &amp;EP, A2, 215355  &amp;EP, A2, 213617  &amp;US, A, 5008249  &amp;US, A, 5175150  &amp;PT, A, 83234  &amp;AU, A, 86-61583  &amp;DK, A, 86-4123  &amp;CN, A, 86-6828  &amp;ES, A, 2000612  &amp;CS, A2, 91-4077  &amp;CA, C, 93-119  &amp;IL, A, 79774</p>	1

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> C07H17/08 // A61K31/78		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> C07H17/08		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Chemical&Pharmaceutical Bulletin vol. 37 (No. 10) pp 2687-2700 (1989) K. Tsuzuki et. al. "Motilides, macrolides with gastroin testinal motor stimulating activity I"	1
A	Chemical&Pharmaceutical Bulletin, vol. 37 (No. 10) pp 2701-2709 (1989) K. Tsuzuki et. al. "Motilides, macrolides	1
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため に引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
06. 01. 94	25. 01. 94	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 横 尾 俊 一	4 C 7 8 2 2
電話番号 03-3581-1101 内線		3452

## C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	with gastroin testinal motor stimulating activity II"  JP, A, 63-99092 (社団法人 北里研究所), 30. 4月. 1988 (30. 04. 88 ) &EP, A2, 215355 &EP, A2, 213617 &US, A, 5175150 &ZA, A, 86-6502 &CS, A2, 91-4077 &CA, C, 93-119	1
A	JP, A, 63-99016 (社団法人 北里研究所), 30. 4月. 1988 (30. 04. 88 ) &EP, A2, 215355 &EP, A2, 213617 &US, A, 5008249 &US, A, 5175150 &PT, A, 83234 &AU, A, 86-61583 &DK, A, 86-4123 &CN, A, 86-6828 &ES, A, 2000612 &CS, A2, 91-4077 &CA, C, 93-119 &IL, A, 79774	1